

CN1140992

**THE REQUESTED PATENT IMAGE IS NOT AVAILABLE FROM THE EPO WEBSITE. BELOW IS THE ABSTRACT OF THE REQUESTED PATENT WHICH POSSIBLY LISTS RELATED PATENT DOCUMENTS. IF YOU FEEL THIS MESSAGE IS IN ERROR, PLEASE REATTEMPT DOWNLOADING THE PATENT OR DOUBLE-CHECK THE PATENT IMAGE AVAILABILITY AT <http://ep.espacenet.com>.**

Patent Number: ☐ GB2283913

Publication date: 1995-05-24

Inventor(s): AYUKO WASHINGTON ODUR

Applicant(s): RADOPATH LTD [GB]

Requested Patent: CN1140992

Application Number: GB19940021099 19941019

Priority Number (s): GB19930021558 19931019

IPC Classification: A61K31/525

Equivalents: ☐ AP620, AU7943794, BG100599, BR9407862, CA2123825, CA2174552, CZ9601137, ☐ EE9600057, ☐ EP0739208 (WO9511028), HR940688, HU76322, JP9505804T, ☐ MA23356, NO961547, ☐ OA10579, PL314008, SK50696, ☐ WO9511028, ZA9408191

CN1140992

ABSTRACT

LIT

### Abstract

Flavins and their derivatives are useful for administration to mammalian subjects as anti-viral agents, Riboflavin and riboflavin derivatives are particularly preferred for use in the treatment of HIV infection.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

### CLAIMS

### CLAIMS

1. Use of a flavin, flavin derivative or a mixture comprising two or more thereof for the manufacture of a medicament for the treatment by prophylaxis or therapy of disease caused by viral infection.
2. Use as claimed in Claim 1 wherein the flavin derivative is riboflavin or a riboflavin derivative.
3. Use as claimed in Claim 2 wherein the riboflavin derivative is a riboflavin salt.
4. Use as claimed in Claim 3 wherein the riboflavin salt is riboflavin sodium phosphate or riboflavin tetrabutylate.
5. Use as claimed in Claim 1 wherein the flavin or flavin derivative is a compound of the general

[19]中华人民共和国专利局



[12] 发明专利申请公开说明书

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31/525

A61K 31/505 A61K 31/70

[21] 申请号 94194350.X

[43]公开日 1997年1月22日

[11] 公开号 CN 1140992A

[22]申请日 94.10.19

[30]优先权

[32]93.10.19[33]GB[31]9321558.0

[86]国际申请 PCT/GB94/02292 94.10.19

[87]国际公布 WO95/11028 英 95.4.27

[85]进入国家阶段日期 96.5.31

[71]申请人 拉多帕思有限公司

地址 英国泽西岛

[72]发明人 O·A·华盛顿

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标  
事务所

代理人 李 瑛

权利要求书 7 页 说明书 27 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 用作抗病毒剂的黄素衍生物

[57]摘要

公开了作为抗病毒剂用于哺乳动物的各种黄素衍生物。给出了可作为优选的特定实例的核黄素及核黄素衍生物。

(BJ)第 1456 号

# 说明书

---

## 用作抗病毒剂的黄素衍生物

本发明涉及抗病毒剂和它们在治疗人和动物患者，以及缓解或治疗由病毒特别是 HIV 感染引起的疾病中的应用。为估计它们对抗几种 HIV - 1 病毒株感染的效力，已深入研究了本发明的化合物。这些化合物在对抗急性和慢性感染之细胞中的 HIV 方面具有相似的活性。这是一种仅仅偶而与目前用于治疗 HIV 感染的其他化合物相关联的双重特性，但可用早期作用于 HIV 复制周期的阻止 vDNA 整合剂宿主染色体内的化合物治疗细胞的重新（急性）感染。正是这种整合作用指明感染进入慢性阶段。因此在 HIV 整合后发挥作用的化合物即为受慢性感染之细胞的抑制剂。例如齐多夫定

（Zidovudine, AZT）只有抗 HIV 急性感染的活性而没有明显的抗慢性细胞的活性。因此 HIV（其为正链 RNA 病毒）之基因表达的抑制剂应是在 HIV 慢性感染的细胞中有活性的。

HIV 是感染人的正链 RNA 病毒。病毒颗粒吸附到 CD4 表面受上后病毒即附着于细胞膜上。然后病毒颗粒穿透通过细胞膜并进入细胞胞质中。然后病毒颗粒在胞质中脱包被，从而病毒被膜和基因组的蛋白质外被将病毒 RNA 释放到胞质中。在其中从宿主细胞遗传材料逆转录产生双链 DNA 转录特。该转录物侵入宿主细胞核并与宿主细胞染色体 DNA 整合。转录后产生 vRNA 复制品，进而在胞质中被翻译以产生新的病毒蛋白。然后病毒蛋白质在细胞内表面上与

vRNA 组装以产生可从宿主细胞中释放出的新的病毒颗粒。

HIV 正常情况下是与初始的无症状期相联系的。在出现早期 HIV 疾病征象之前，这种初始无症状期可持续数年。

已提出了许多引起细胞死亡的观点。编程性细胞死亡即是其中之一。其为一种涉及许多生理学和病理学过程的不同形成的编程性细胞死亡，其中力图保持适当的细胞内氧化剂—抗氧化剂平衡的细胞过程。T 细胞的细胞死亡是与这种平衡过程密切关联的。认为 HIV 感染逐扰乱有利于细胞死亡的平衡。确定细胞是否将以正常方式生长和分裂的另一个关键因素是细胞内 ATP 浓度。低细胞内 ATP 水平与局部缺血性死亡有关。T 淋巴细胞对耗减细胞内 ATP 水平是特别易受损害的。HIV 感染可干扰细胞氧化磷酸化这一对细胞内 ATP 水平负责的细胞过程。不管细胞死亡原因如何最终都将导致细胞减少到诱发艾滋病（ADIS）的水平。

在抗病毒研究领域，目前大量的工作是涉及及靶向特异性病毒编码的酶。之一研究发现的化合物原则上都应是对细胞过程低毒性的。在治疗 HIV 感染的临床试用中长期使用这些化合物并没有达到原来预期的效果，而需要进行新的研究。

核黄素是有下列不同名称的已知化合物：

E101；

乳黄素；

核黄素（Riboflavin, Riboflavium）；

维生素 B2；

维生素 G；

7, 8 - 三甲基 - 10 - （1' - D - 核糖醇基）异咯嗪；和

3, 10 - 二氢 - 7, 8 - 二甲基 - 10 - ( D - 核糖 - 2, 3, 4, 5 - 四羟戊基 ) 苯并喋啶 - 2, 4 - 二酮。

核黄素可作为基本身或其磷酸钠或四丁酸盐, 特别是作为前者的二水合物盐从市场上购得。也可以作为与其他维生素的各种混合物得到之, 所有这些产品基本上都是用于治疗维生素 B 缺乏。在这样的混合物中, 核黄素的剂量在 0.5 和 10mg 之间, 最大推荐用量为每天 30mg。

尚未报导过使用核黄素引起的不良作用。但大剂量核黄素可使尿呈亮黄色从而可干扰某些实验室检验。

人的核黄素需求常常与能量摄入有关, 但似乎与静止代谢需要量关系及密切。推荐每天食物中核黄素的摄入量约为 1.3 至 1.8mg, 即是说推荐的核黄素基本摄入量为每 4200kj(1000Kcal) 食物 500mg(参见 Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, Tech. Rep. Ser. Wld 111th Org. No. 362, 1967)。

估计的可接受的核黄素每天摄入量高达每 kg 体重 500mg (参见 Thirteenth Report of FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Tech. Rep. Ser. WHO. No. 445, 1971)。

作为水溶性维生素的核黄素, 其对于食品能量的利用是必不可分的。活性的, 磷酸化形式的核黄素, 即黄素单核苷酸和黄素腺嘌呤二核苷酸作为辅酶参与氧化/还原代谢反应。

各种其他黄素和其衍生物也是已知的, 并主要是用作调味剂。

现已令人惊奇地发现, 以远比从前使用的或推荐的剂量更高剂量投用核黄素及其他黄素和其衍生物, 可以十分有效地控制和治疗病毒特别是 HIV 感染。该化合物结构表明其参与细胞内的氧化磷酸

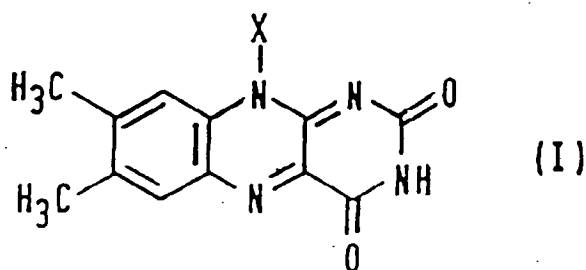
化过程。本发明的化合物有可能优先击中如 HIV 的同样靶目标，从而对抗或防止出现包括病毒之产生能力在内的感染征象。

因此，本发明的一个方面是涉及使用黄素，特别是核黄素或其衍生物制造用于控制和治疗病毒感染的药物。

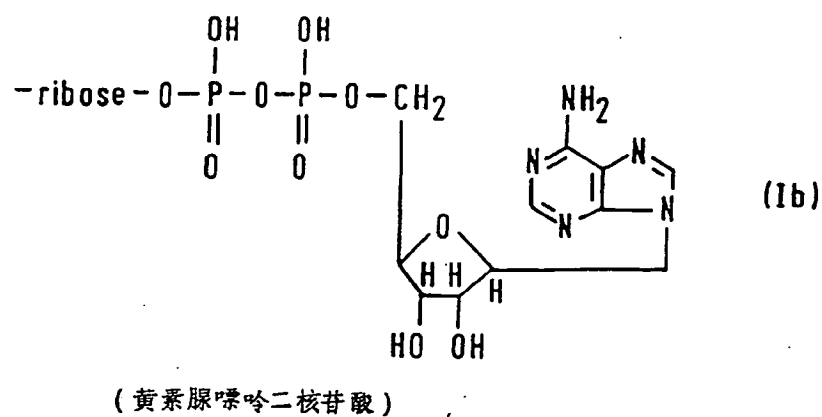
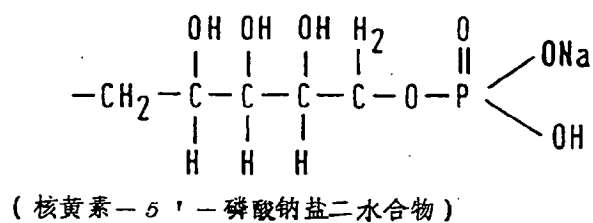
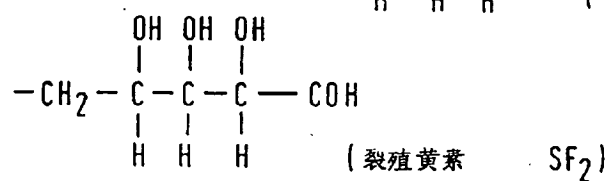
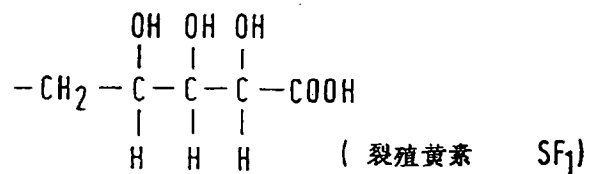
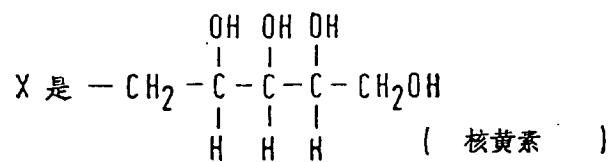
再者，就尚不知道某些黄素其衍生物可以作为药物来说——甚至在一般意义上的核黄素也是这样（也知为一种酶辅助因子维生素），所以本发明在第二个和更宽的方面涉及这些黄素或其衍生物作为抗病毒剂的应用。

在按照本发明的应用中，可以作为本身或衍生物来使用，核黄素或其他黄素，并且黄素衍生物可以是对人或动物使用安全的任何衍生物。但在使用核黄素的情况下，衍生物较好是核黄素盐，更好是核黄素磷酸钠或核黄素四丁酸盐。黄素或其衍生物最好是高纯度的，并且避免假成分的污染。

一般说来，用于本发明的黄素或衍生物可限定为式（I）的化合物，即：



其中：

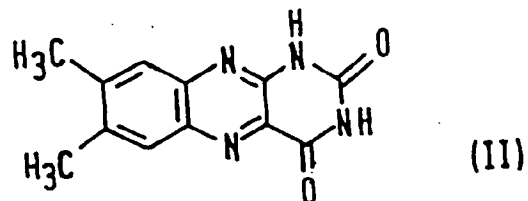


或  $\text{CH}_3$  (光黄素)

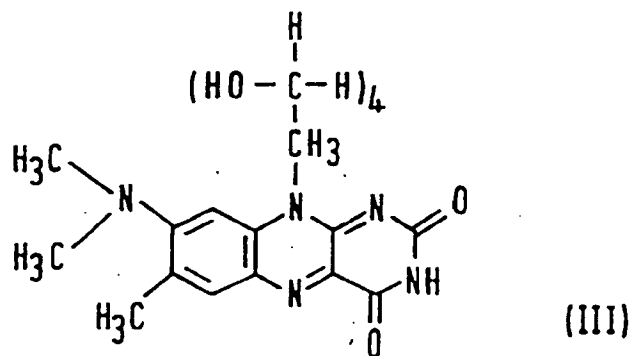
另外, 在如上式 (I) 中基团 X 可以是烷基, 或 H 或芳香基团或其他环烷基团。

因此, 可用黄素或下示衍生物实现本发明的应用:

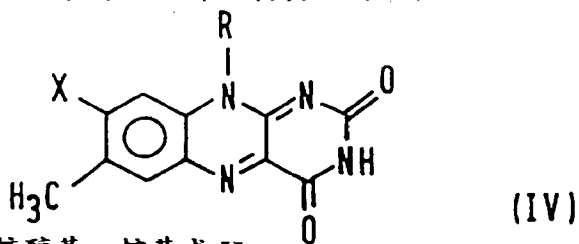
(A) 下式的光色素:



(B) 下式的玫瑰黄素:



(C) B-羟基黄素、咯嗪及其其他衍生物:

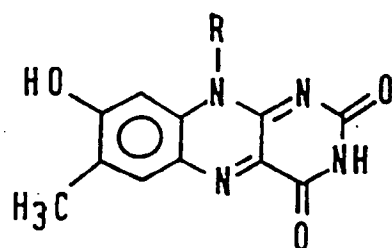


其中 R 是核糖醇基、烷基或 H;

X 是 OH、Br、Cl、-SH、OAlk 或 SAlk.

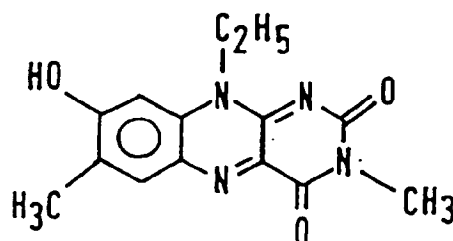


上述化合物的某些例子是:

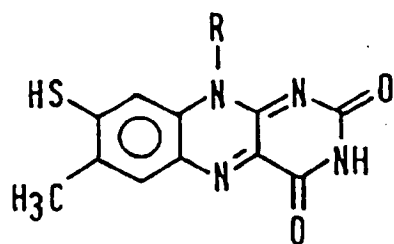
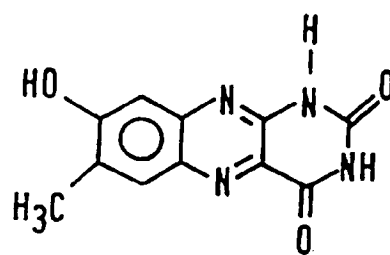
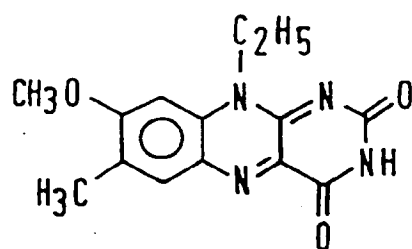


R = 烷基  
核糖

或 rib-P  
(8- 羟基 -FMN)

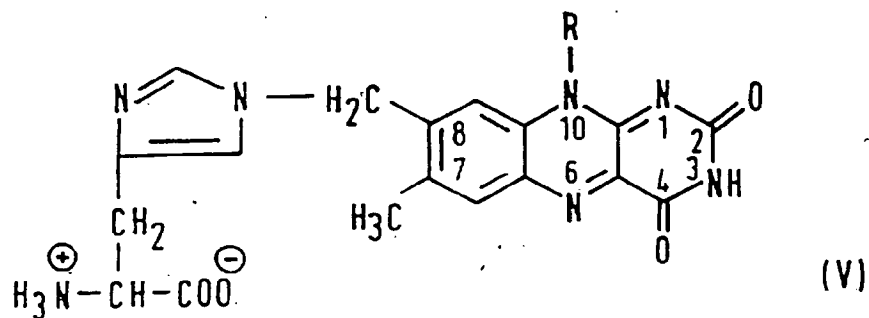


R=Rib-P-AMP  
(8- 羟基 -FAD)



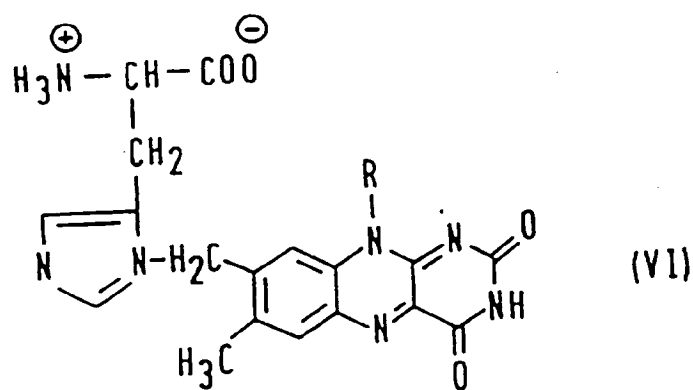
其中 R 的定义同上。

(D) 8 $\alpha$ -N(3)-组氨酰黄素:



其中 R 代表核黄素衍生物的核糖醇基侧链。

(E) 8 $\alpha$ -N(1)-组氨酰黄素:

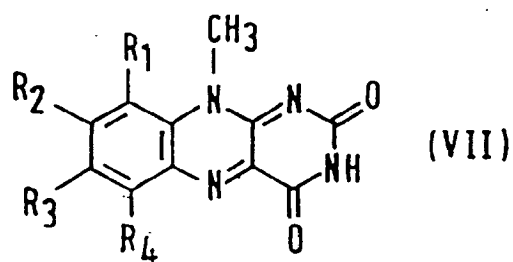


其中 R 代表核黄素衍生物的核糖醇基侧链。

(F) 8 $\alpha$ -半胱氨酰黄素硫酸酯:

(G) 6-S-半胱氨酰黄素硫酸酯:

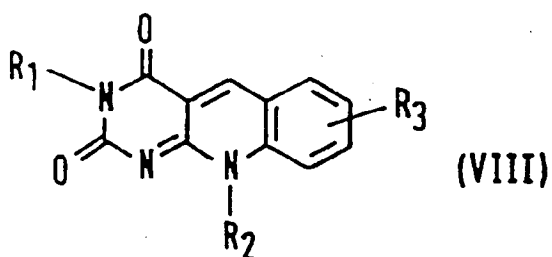
(H) 光黄素:



其中光黄素本身的  $R_1 = R_4 = H$ ,  $R_2 = R_3 = CH_3$ .

(I) 5-脱氮杂黄素:

这类化合物的例子是:

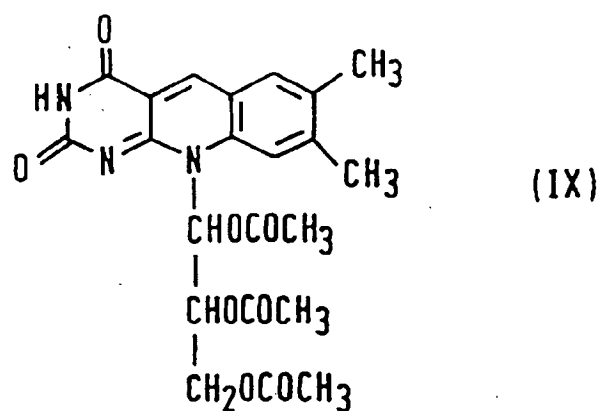


其中取代基限定如下:

$R^1$	$R^2$	$R^3$
H	$CH_3$	H
H	$C_2H_5$	H
H	$n-C_3H_7$	H
H	$n-C_4H_9$	H
$CH_3$	$CH_3$	H
$CH_3$	$C_2H_5$	H
$CH_3$	$n-C_3H_7$	H
$CH_3$	$n-C_4H_9$	H

H	CH <sub>3</sub>	7,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	D-核糖醇基	7,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7-CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7-CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	D-核糖醇基	7,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

且其衍生物例如有:

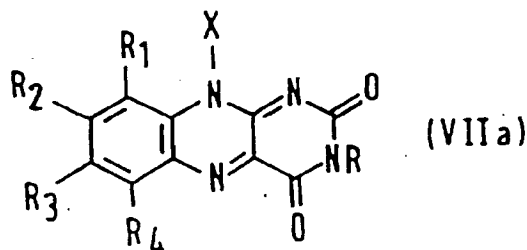


(J) 核黄素、FMN 和 FAD 的 5 - 碳酰 - 5 - 脱氮杂和 1 - 碳酰 - 1 - 脱氮杂类似物。

这类化合物的例子是核黄素类似物 (X)、5 - 碳酰 - 5 - 脱氮杂核黄素类似物 (XI) 和 1 - 碳酰 - 1 - 脱氮杂核黄素类似物，  
即:

## 权 利 要 求 书

1. 应用黄素、黄素衍生物或包括其中两种或多种成分的混合物制造用于预防或治疗由病毒感染引起的疾病的所述药物。
2. 权利要求 1 所述的应用, 其中黄素衍生物是核黄素或核黄素衍生物。
3. 权利要求 2 所述的应用, 其中核黄素衍生物是核黄素盐。
4. 权利要求 3 所述的应用, 其中核黄素盐是核黄素磷酸钠或核黄素四丁酸盐。
5. 权利要求 1 所述的应用, 其中黄素或黄素衍生物是有下列结构通式的化合物:

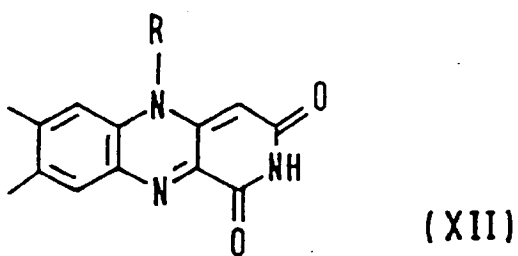
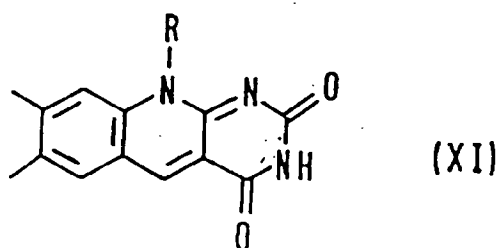
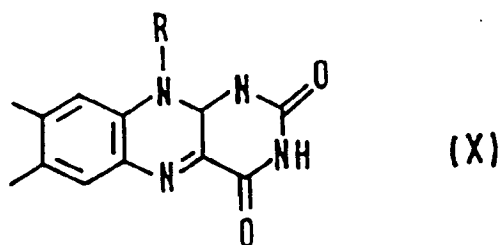


其中 R 是氢或烷基;

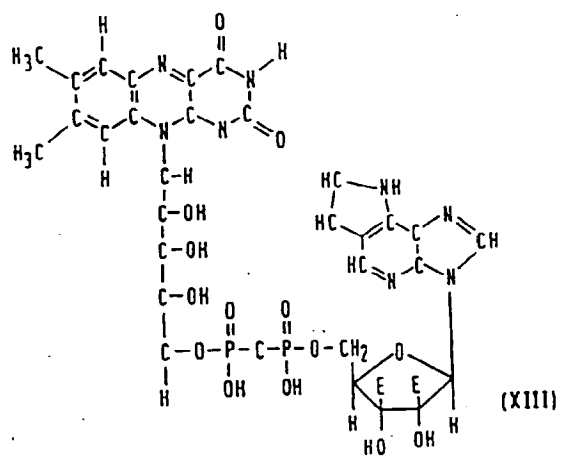
$R_1$  和  $R_4$  各自是氢、烷基、羟基、卤素、烷氧基、烷基硫代、硫代或可被取代的芳族或非芳族氮杂环, 且 X 是:

(I) 氢、核糖醇基、烷基、氢或芳族或非芳族碳环;

(ii) 下列通式的基团:

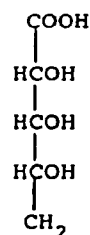
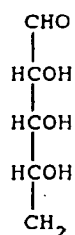
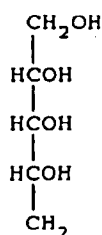


(K) 黄素 1, N<sup>6</sup>-亚乙烯腺嘌呤二核苷酸



( L ) 裂殖黄素和衍生物:





7,8 - 二甲基 - 异咯嗪      7,8 - 二甲基 - 异咯嗪      7,8 - 二甲基异咯嗪  
核黄素                              SF2                              SF1

如上所示的是裂殖黄素的化学结构，并显示它们从核黄素的生成。SF2 和 SF1 可以分别鉴定为 7, 8 - 二甲基 - 10 - (2, 3, 4 - 三羟基 - 4 - 甲酰丁基)异咯嗪和 7, 8 - 二甲基 - 10 - (2, 3, 4 - 三羟基 - 4 - 羧丁基)异咯嗪。

可以作为举例的其他黄素有：

3 - 羧甲基核黄素

3 - 羧甲基 FMN

7 - 氨基 - 10 - (1' - D - 核醇基) 异咯嗪

8 - 氨基 - 7, 10 - 二甲基异咯嗪

8 α (S - 巯基丙酸) 核黄素

8 α (S - 巯基丙酸) FMN

8 α (N - 氧己基) FMN

9 - 偶氮苯甲酰基 FMN

10 - (W - 羧基烷基) - 7, 8 - 二甲基异咯嗪

在根据本发明的应用中，较好以比目前使用或推荐的剂量明显

高的剂量水平使用黄素如核黄素或其衍生物。在本发明中，以至少每天每公斤体重大约 1 至 100mg 或更多（例如 10mg 或更多）的剂量使用核黄素或其他临床试用的黄素。另外，按照本发明的应用较好是作为口服给药剂型，特别是胶囊剂（如两部分的胶囊）用药。

本发明还包括用于控制和治疗病毒感染的和单位剂量形式的医药和兽药组合物，该组合物包括至少约 35mg 如 50mg 或更多（如 50 至 300mg，50 至 200mg 或 50 至 100mg）的单位剂量的本文所描述或限定的黄素如核黄素或其他衍生物，连同医药或兽药上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

根据本发明的组合物较好是其中单位剂量为大约 35mg 至 1000mg，更好是大约 250mg 至 500mg。

此外，根据本发明的组合物优选为口服剂型或注射剂型。其中优选的组合物是以无菌水溶液的形式存在。

发明也包括制备用于控制和治疗病毒感染的药物的方法，该方法包括配制黄素如核黄素或其衍生物如四丁酸盐用于抗病毒。

应认识到，根据以上定义的方法可以用本文所述的一个或多个附加的特征来实现。

另外，本发明包括一种用于抗病毒治疗的同时、分别或相继给药的结合制剂，其中含有作为抗病毒剂的金素如核黄素或其衍生物，连同另一种具有抗病毒活性的化合物。

另外，根据上述定义的产品可以是包括本文限定之本发明的一个或多个其他具体特征的产品。

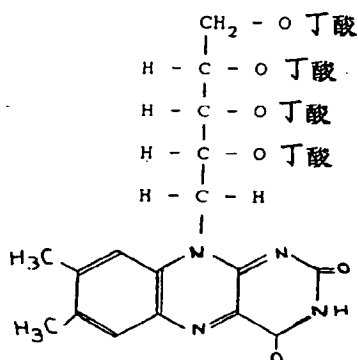
本发明进一步包括治疗病毒感染的方法，该方法包括口服或胃肠道外给予有效量的黄素如核黄素或其衍生物。

在本发明的方法中，给药量较好为每公斤患者体重 1 至 100（如至少 10）mg。

再者，当病毒是人免疫缺陷病毒 HIV 时，该方法特别有用。

还有，本发明的方法可包括一个或多个本文限定的本发明的其他具体特征。

最好用一种或多种核黄素、核黄素磷酸钠、黄素腺嘌呤二核苷酸、光色素、光黄素，或特别是有下文结构式的核黄素四丁酸完成本发明：



#### 体外试验

使用下述体外试验法研究本发明的化合物抗 HIV 的抗病毒活性：

##### 1. 急性感染试验

##### 1.1 标准急性试验

用添加 10 % 胎牛血清的 RPMI 1640 作为生长培养基，在 H9 细胞中生长人免疫缺陷病毒 HIV - 1 的高滴度储备毒株（HTLV - IIIB）。经低速离心除去细胞碎片并将上清液贮存于 - 70 °C 下备用。在一典型试验中，将 C8166 T 淋巴母细胞样细胞与 10TCID<sub>50</sub> HIV - 1 于 37 °C 一起保温 90 分钟，然后用磷酸盐缓冲盐水（PBS）洗三次。将 2 × 10<sup>5</sup> 个细胞的等分样品重新悬浮在加于 6ml 培养管内的

1.5ml 生长培养基中, 并立即加入从 0.2 至 200  $\mu$  M 对数稀释度的试验化合物。将试验化合物溶解在 70 % 乙醇中并使培养物中乙醇的终浓度小于 1 %。将培养物置于 5 % CO<sub>2</sub> 保持温箱中 37 °C 保温 72 小时。从各培养物中取 20  $\mu$  l 上清液, 使用等同识别所有核心抗原的商品 ELISA (Coulter Electronics Ltd., Luton, UK), 并测定 450nm 光密度以检测各培养物的 HIV p24 核心抗原 (Kinchington et al., 1989, Roberts et al., 1990)。为了确定 IC<sub>50</sub> 值, 从含 <1% 乙醇的未经处理的培养物绘制标准曲线。使用 AZT 和 ddc 作为内部对照。以一式两份样品完成试验。

### 1.2 耗竭培养基试验

在标准试验系统中, 收集细胞培养物, 均分并在开始试验前约 18 至 24 小时供入新鲜培养基。加入新鲜培养基刺激细胞进入对数生长期。为了研究在耗竭了培养基的条件下细胞达到汇合的影响, 在用于标准急性试验前 - 72、48 和 24 小时供入新鲜培养基并等分之。

### 1.3 光曝露试验

将新溶解的试验化合物样品对分成两等份。将其置于月光下或黑暗处 2 小时, 然后进行标准急性试验。

### 1.4 预保温试验

将靶细胞与有 0.0 至 0.2  $\mu$  M 对数稀释度的试验化合物预保温 18/24 小时, 然后感染 HIV - 1。按标准急性试验中所述个别处理各不同浓度的样品。

## 2. 慢性感染细胞的试验

### 2.1 标准慢性试验

用培养基将用 HIV - 1rf(h9rf)慢性感染的细胞洗 3 次以除去细胞外病毒, 并与试验化合物 ( 200 至 0.2  $\mu$  M ) 一起保温 3 天。然后用如标准急性感染试验所述的方法, 检测 450nm 光密度以确定 p24 抗原量。为了确定 IC<sub>50</sub> 值从含 1 % 乙醇的未处理的培养物所得数据绘制标准曲线。使用 RO 31 - 8959(Roche 蛋白酶抑制剂) 作为内部对照。试验以一式两份方式进行。

## 2.2 耗竭培养基试验

在标准试验中收获细胞培养物, 均分并于试验前约 18 至 24 小时供入新鲜培养基。加入新鲜培养基刺激细胞进入对数生长期。为了研究在耗竭培养基条件下达到汇合之细胞的影响, 在用于标准急性试验之前 72、48 和 24 小时在细胞培养物中供入新鲜培养基并等分之。

## 2.3 光曝露试验

将新溶解的试验化合物样品分成两等份。将其置于日光下或暗处 2 小时, 然后进行标准慢性试验。

## 3. 毒性试验

为了试验化合物毒性, 将  $2 \times 10^5$  个未感染细胞的等分样品与同样对数稀释度的试验化合物保温 72 小时 ( 参见 1.1 和 2.1 节 )。然后用培养基洗细胞并重新悬浮在 200  $\mu$  l 含有 C<sup>14</sup> 蛋白质水解物的生长培养基中。5 或 20 小时后收获细胞并检测 C<sup>14</sup> 掺入量。使用未经处理的细胞作为对照。

下列表 1 中验明了所试验的化合物:

表 1:

<u>编号</u>	<u>化合物</u>
-----------	------------

F1	核黄素 5'磷酸盐
F2	核黄素
F3	黄素腺嘌呤二核苷酸
F4	光黄素
F5	光色素
F6	核黄素四烟酸
F7	核黄素四丁酸

开始进行与表 2 中提到的各种化合物相关的试验以获得初步结果。表 2 中给出的  $2C_{50}$  结果是为进一步证实初步结果；它们与至今进行的重复试验不相符合。试验结果示于形成下述附图的曲线图和下示表不至 10 中：

图 1：化合物 F2、F4（第一次抗原试验）和 F5 在 450nm 的抗原光密度（OD）对浓度（ $\mu M$ ）曲线。OD 0.371 处的破折线代表  $IC_{50}$ （活性的）。

图 2：化合物 F1 和 F3 在 450nm 处的抗原光密度（OD）对浓度（ $\mu M$ ）曲线。OD 0.371 处的破折线代表  $IC_{50}$ （有活性的）。

图 3：化合物 F2、F3、F4（第一次毒性试验）和 F5 的  $C^{14}$  摄入（dpm）对浓度的毒性曲线。6035dpm 处的破折线代表  $CC_{50}$ （非毒性的）。

图 4：化合物 F1 的  $C^{14}$  摄入（dpm）对浓度的毒性曲线。6035dpm 处的破折线代表  $CC_{50}$ （非毒性的）。

图 5：化合物 F4（第二次抗原试验）在 450nm 处的抗原光密度（OD）对浓度（ $\mu M$ ）的曲线。OD 0.371 处的破折线代表  $IC_{50}$ （有活性的）。

图 6: 作为  $C^{14}$  摄入 (dpm) 对化合物 F4 (第二次毒性试验) 之浓度 ( $\mu M$ ) 的毒性曲线。6035dpm 处的破折线代表  $CC_{50}$  (非毒性的)。

图 7: 化合物 F6 和 F7 在 450nm 处的抗原光密度 (OD) 对浓度 ( $\mu M$ ) 的曲线。OD 0.371 处的破折线代表  $IC_{50}$  (有活性的)。

图 8: 作为  $C^{14}$  摄入 (dpm) 对化合物 F6 和 F7 之浓度 ( $\mu M$ ) 的毒性曲线。6035dpm 处的破折线代表  $CC_{50}$  (非毒性的)。

图 9: 抗原对照 (ddc)。

如表中所示, 估计试验化合物抗 HIV 急性和慢性感染之细胞的活性。抗病毒 ( $IC_{50}$ ) 和毒性 ( $CC_{50}$ ) 数据显示如下。在另一实验系列中, 在感染前 72、48 和 24 小时加入新鲜培养基细胞培养物中试验各化合物。进行该实验以研究化合物对于活性分裂和静止阶段之细胞的影响。该数据表明, 当在静止期时细胞可能对试验化合物更为敏感。还研究了光照对稳定性、预保温靶细胞和抗非洲人 HIV - 1 分离物之活性的影响。曝光两小时对化合物的活性没有影响。与靶细胞预保温提高了其活性, 并显示其有显著的抗非洲人 HIV - 1 分离物的活性。

表 2 (图 1 - 4) - 急性感染标准试验 (1.1)

化合物编号/ 试验编号	$IC_{50}$ 图 1 和 2	$CC_{50}$ 图 3 和 4	SI
F1/1	1 至 20	>200	-
F1/2	<0.4	>400	>1000
F1/3	0.1 (图 2)	>800 (图 4)	>8000
F2	3 (图 1)	>200 (图 3)	>60

F3	0.8 (图 2)	>200 (图 3)	>200
F4	1 (图 1)	150 (图 3)	150
F5	3 (图 1)	>200 (图 3)	>60

表 3 (图 7 和 8) - 急性感染标准试验 (1.1)

<u>化合物编号/</u>			
<u>试验编号</u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>SI</u>
F7/1	27 (图 1)	130 (图 8)	5
F7/2	57	>200	>4
F7/3	10	70	7
F7/4	25	140	6

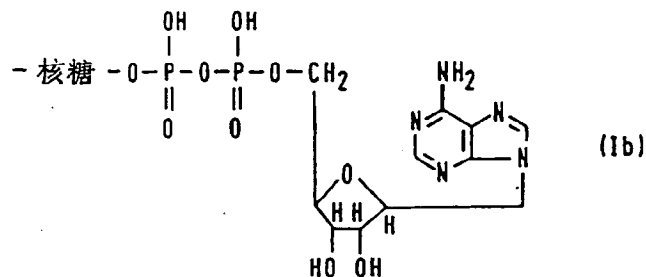
表 4 - 慢性感染标准试验 (2.1)

<u>化合物编号/</u>			
<u>试验编号</u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>SI</u>
F7/1	0.2	7	35
F7/2	>20	>20	-
F7/3	10	>200	>20
F7/4	4	75	19
F7/5	26	>200	>7



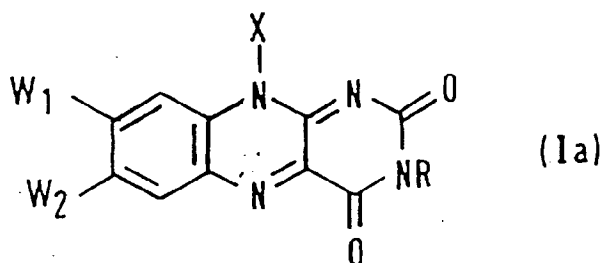


其中  $n$  是正整数 3 或 4,  $Y$  是  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  或  $\cdots COH$  或下列通式的基团:



其中  $R$  是氢或烷基; 且其中  $W_1$  和  $W_2$  各自是烷基、羟基、卤素、烷氧基、烷基硫代、硫代或可被取代的芳族或非芳族氮杂环。

6. 权利要求 1 所述的应用, 其中黄素或黄素衍生物是有下列通式的化合物:



其中  $X$  是:

- (i) 氢、核糖醇基、烷基、氢或芳族或非芳族碳环,
- (ii) 下列通式的基团:

表 5 - 急性感染耗竭培养基试验 ( 1.2 )

<u>化合物号</u>	<u>72 小时</u>		<u>48 小时</u>		<u>24 小时</u>	
	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>
F7	10	160	21	100	110	160

表 6 - 慢性感染耗竭培养基试验 ( 2.2 )

<u>化合物号</u>	<u>72 小时</u>		<u>48 小时</u>		<u>24 小时</u>	
	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>
F7	40	75	90	250	60	101

表 7 - 急性感染光照曝露试验

<u>化合物</u>	<u>日光</u>		<u>黑暗</u>	
	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>
F7	60	>200	60	>200

表 8 - 急性感染预保温试验 ( 1.4 )

感染前靶细胞与试验化合物预保温 24 小时

<u>化合物号</u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>SI</u>
F7	5	120	24

表 9 ( 图 5 至 8 ) - 急性感染标准试验 ( 1.1 )

化合物编号	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	SI
F4	13(图 5)	150 (图 6)	12
F6	30-60(图 7)	>200(图 8)	最小 3 - 6

表 10 - 急性感染标准试验

用于非洲人 HIV 分离物感染的 C8166 细胞  
( HTLV 转化的和无限增殖化的 T 淋巴母细胞样细胞 ) 的试验

化合物编号	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>SI</u>
F7	4	150	37.5

表 11 ( 图 10 至 12 ) - 急性感染标准试验 ( 1.1 )

化合物编号	<u>IC<sub>50</sub></u>	<u>CC<sub>50</sub></u>	<u>SI</u>
F7	32	200	6.3
ddc ( 对照 )	0.2		

用化合物 F7 观察到的终点时出现的变化可能是由于靶淋巴母细胞样细胞的性质造成的。即使在同步培养物中也可能有细胞亚群之代谢状况的极细微的改变。这种情况反映在各试验中观察到的成对的抗病毒和毒性值的终点移动上 ( 表 3 )。表 5 和表 6 中所列示的结果表明, 活性期或静止期的细胞培养物对试验化合物可能有不同的敏感性。

### 患者治疗

对 35 名患者进行治疗。对其 30 人进行了临床随诊。

#### I) 患者的一般状况

随诊的 30 名患者中有 20 名患者的一般状况得到改善。这些患者大部分是身体不适、食欲及体重增加方面的改善。两名患者皮疹改善同时皮肤损伤好转，而一名患者在治疗期间没有发生新的皮肤损伤。一名患者阳萎（在治疗开始前已存在三个月）情况改善，而另两名终止了长期持续的感肾。

#### ii) 患者随诊

少数患者来诊所进行不定期随诊：

1. 一名患者复发了仍坚持治疗的脓肿及脓毒性关节炎。
2. 两名患者在第二周治疗期间再发了下呼吸道感染并有一人发展了症状明显的支气管肺炎。反复涂片检查 AAFBS 持续为阴性。
3. 两名患者有非定位征象的发热，反复血涂片检查疟原虫均为阴性并且在血液培养物上没有显著生长。某中一名患者对羟氨苄霉毒素反应良好并且现在已不发烧。
4. 一名患者在治疗的第三周里发生胃肠炎。
5. 两名患者有口和阴门 - 阴道念珠菌病，并在使用制霉菌素阴道栓剂和片剂之后很快再发阴门 - 阴道念珠菌病。
6. 两名患者还报告有生殖器单纯疱疹反复发作。

#### iii) 毒性

多数病例报告在前两周治疗期间发生毒性并且是短暂的。

两名患者在治疗的第一周经历平均四天的瘙痒，并在没作任何对症治疗情况下自然消失。

报告四名患者在前两周治疗期间有中度腹泻，平均持续四天。这是一各处于副作用或 HIV 感染之自然征象之间的难以归因的症状。但基于其在治疗第一周出现的一致性，和其短暂性质而有理由支持其为一种副作用。

一名患者报告有倦睡表现，另一患者报告尿色发暗。MSU 正常。

两名患者报告腹部不适。

#### iV) 实验室结果

在治疗的第二至第三周三名患者有肝脏酶的短暂升高，没有肝病的临床征象。但酶水平已经回复正常。

上述临床试用报告是目前已使用化合物 F7 进行了几周的临床试用的初步结果，其中以胶囊形式（如下文实施例 4 中所述的胶囊）口服给药的化合物 F7 剂量为：

剂量水平 1：每天每公斤体重 1mg，分两次口服给药

剂量水平 2：每天每公斤体重 2mg，分两次口服给药

剂量水平 3：每天每公斤体重 10mg，分两次口服给药

剂量水平 4：每天每公斤体重 15mg，分两次口服给药

剂量水平 5：每天每公斤体重 20mg，分两次口服给药

剂量水平 6：每天每公斤体重 30mg，分两次或三次口服给药

剂量水平 7：每天每公斤体重 40mg，分两次或三次口服给药

剂量水平 8：每天每公斤体重 50mg，分两次或三次口服给药

剂量水平 9：每天每公斤体重 100mg，分两次或三次口服给药

下列具体实施例说明按照本发明配制的组合物：

#### 实施例 1

由下列成分配制组合物:

核黄素 - 5' - 磷酸	10mg
无菌水	2ml

以提供用于治疗病毒感染的每天一次给药的 10mg 单位剂量的核黄素。

#### 实施例 2

由下列成分配制组合物:

核黄素 - 5' - 磷酸	30mg
无菌水	2ml

以提供用于治疗病毒感染的每天一次给药的 30mg 单位剂量的核黄素。

#### 实施例 3

可在 2ml 或 5ml 单位量无菌水中并基于活性成分: 核黄素 - 5' - 磷酸、核黄素、黄素腺嘌呤二核苷酸、光黄素、光色素或其混合物, 制备剂量为: 每毫升 10mg、每毫升 25mg 和每毫升 50mg 的与实施例 1 和 2 中所述者相似的组合物。

#### 实施例 4

配制下列胶囊

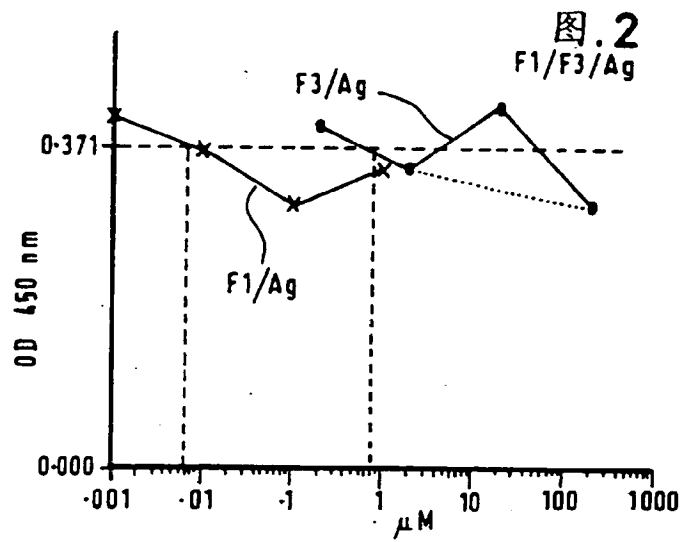
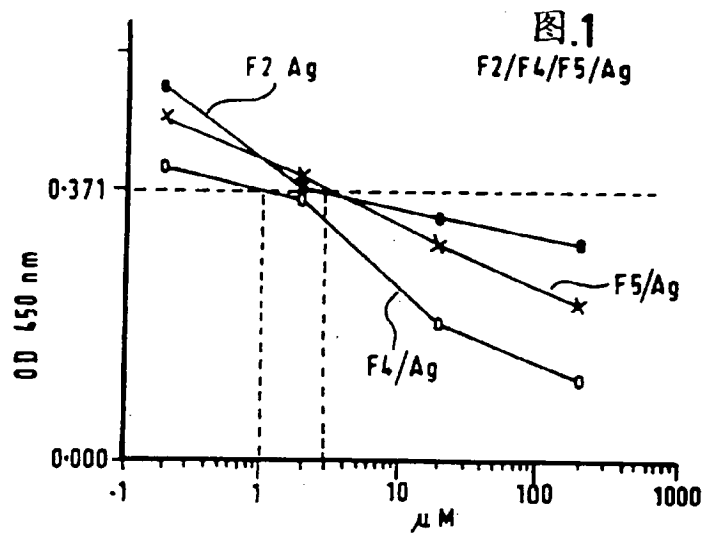
规格: 25mg、50mg、100mg、200mg、400mg

类型: 2 部分硬明胶

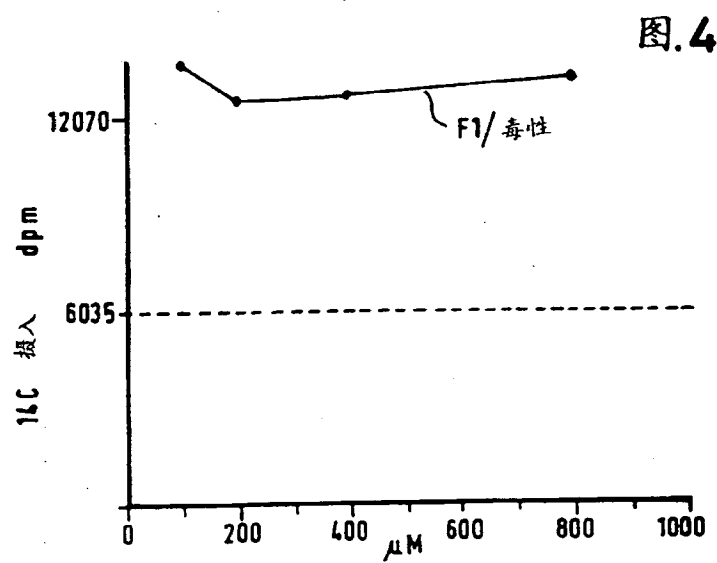
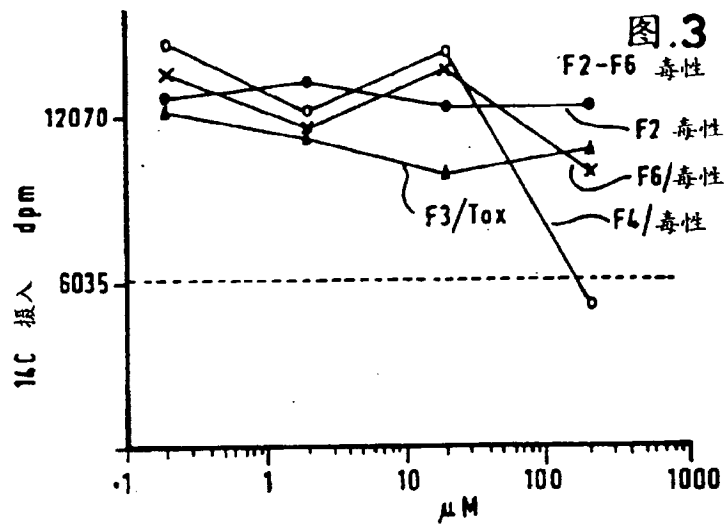
组合物: 化合物 F7 与微晶纤维素 Ph.Eur

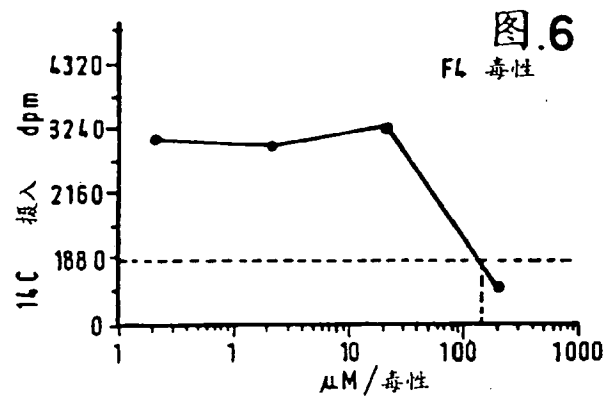
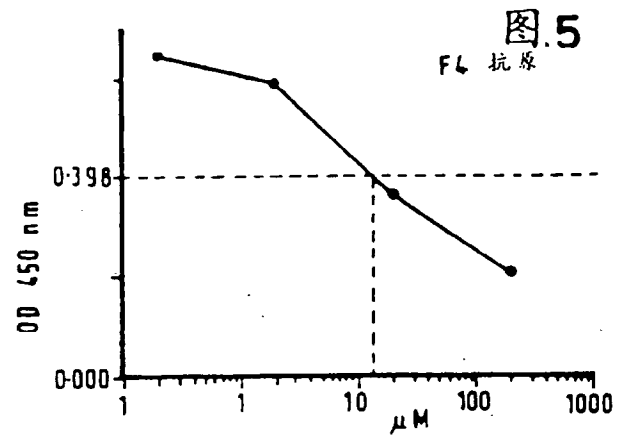
166.4/156.7/118.6/108.7/50mg 混合, 给出胶囊重量为

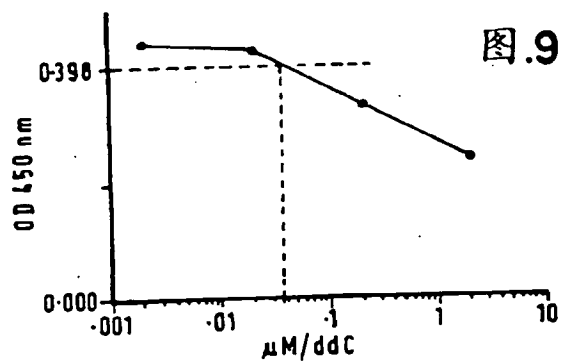
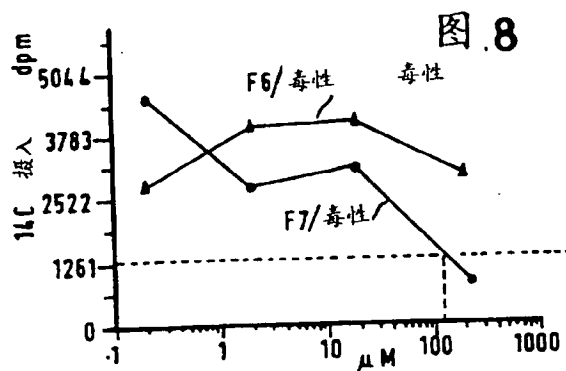
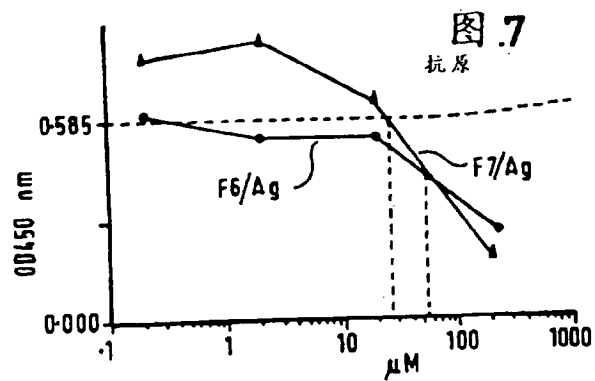
191.4/206.7/218.6/308.7/450mg 的胶囊。





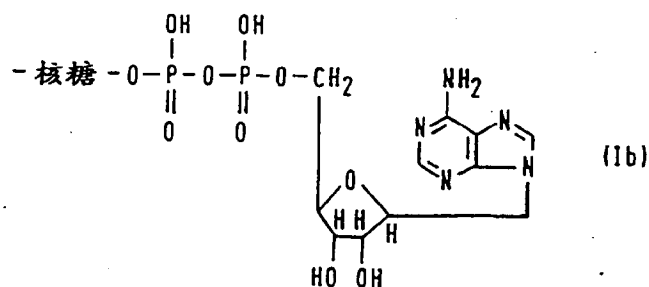






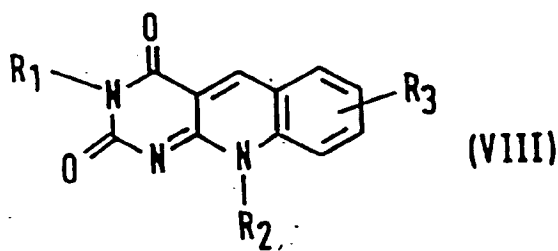


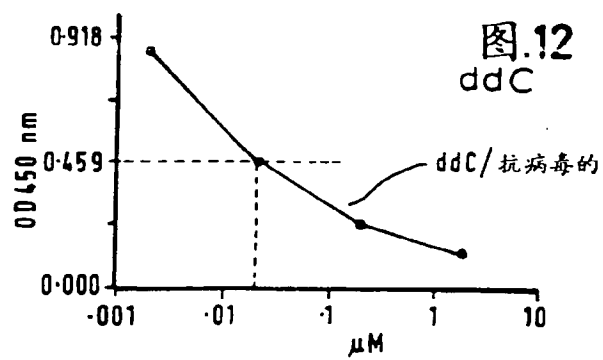
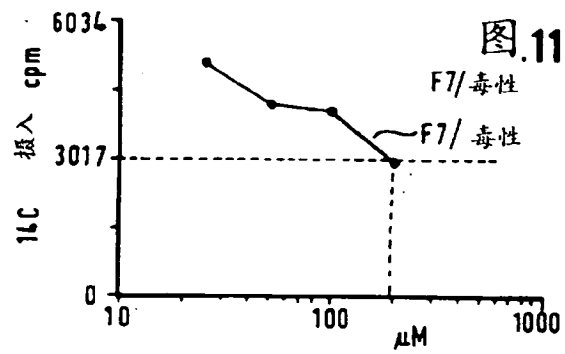
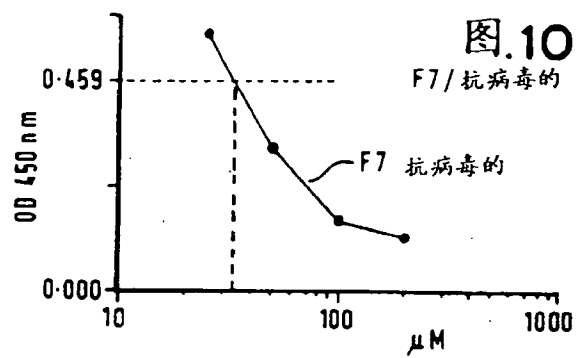
其中  $n$  是正整数 3 或 4,  $Y$  是  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  或  $\cdots CHO$  或下列通式的基团:



其中  $R$  是氢或烷基; 且其中  $W_1$  和  $W_2$  各自是烷基、羟基、卤素、烷氧基、烷基硫代、硫代或可被取代的芳族或非芳族氮杂环。

7. 权利要求 1 所述的应用, 其中黄素或黄素衍生物是有下列通式的化合物:





其中  $R_1$  是氢或烷基基团,

$R_2$  是烷基基团或核糖醇基基团, 且

$R_3$  代表氢或用烷基基团单或二取代的外碳环.

8. 权利要求 1 中所述的应用, 其中黄素或黄素衍生物是光色素、玫瑰黄素、羟基黄素、咯嗪或其衍生物、 $8\alpha$ -N(3)-组氨酰黄素、 $8\alpha$ -N(1)-组氨酰黄素、 $8\alpha$ -半胱氨酰黄素硫酸酯、 $6\alpha$ -S-半胱氨酰黄素硫酸酯、光黄素、5-脱氮杂黄素、核黄素, FMN 或 FAD 的 5-碳酰-5-脱氮杂或 1-碳酰-1-脱氮杂类似物、黄素-1,  $N^6$ -亚乙烯基腺嘌呤二核苷酸、9-甲基黄素、9-苯基黄素、9-苄基黄素、9-环己基黄素、6, 9-二甲基黄素、6, 7, 9-三甲基黄素、9-羟乙基黄素、9-二羟丙基黄素、6, 8, 9-三甲基黄素、乳黄素、黄素-9-羧酸、6, 7-二甲基黄素-9-羧酸或裂殖黄素 (Schizaflavin)。

9. 前列权利要求任何一项所述的应用, 用药剂量为每天每公斤体重至少约 10mg。

10. 前列权利要求任何一项所述的应用, 其中药物是可注射形式的。

11. 用于制造可预防或治疗因病毒感染引起之疾病的药物的黄素或黄素衍生物。

12. 如权利要求 11 中所述的并如权利要求 2 至 8 的任何一项中限定的黄素或黄素衍生物。

13. 用于预防或治疗因病毒感染引起之疾病的药物组合物, 其特

征是包含黄素或黄素衍生物。

14.权利要求 13 中所述的组合物,其中黄素或黄素衍生物是如权利要求 2 至 8 的任何一项中限定的。

15.权利要求 12 或 13 中所述的组合物,该组合物包括单位剂量至少约 35mg 的黄素或黄素衍生物连同医药或兽药上可接受的稀释剂,赋形剂或载体。

16.权利要求 15 中所述的组合物,其中单位剂量为大约 35mg 至大约 100mg。

17.权利要求 16 中所述的组合物,其中单位剂量是大约 250 至 500mg。

18.权利要求 15 至地 7 中任何一项所述的组合物,其为可注射形式的。

19.权利要求 18 中所述的组合物,其为在无菌水中的溶液形式的。

20.给药之前容纳药物的容器,所说的容器在给药过程中是可由医务工作人员操作的,并含有从容器排入患者体内或给药装置的黄素或黄素衍生物,且所说的容器带有一使用黄素或黄素衍生物作为预防或治疗因病毒感染引起之疾病的药物的说明书。

21.下述部分的组合:

(a) 为医药应用而配制的黄素或黄素衍生物,和

(b) 使用所说的配制的黄素或黄素衍生物制造用于预防或治疗因病毒感染引起之疾病的药物或其应用于所说治疗的说明书。

22.权利要求 21 的组合,其中治疗是说明书中提到的,并且是治疗 HIV 感染。

23.权利要求 22 的组合, 其中 HIV 感染是慢性感染。

24.制造用于控制和治疗病毒感染之药物的方法, 该方法包括配制抗病毒使用的黄素或黄素衍生物。

25.作为抗病毒剂的黄素或黄素衍生物, 连同另一种具有抗病毒活性的化合物, 作为在抗病毒治疗中同时、分别或相继使用的联合制剂。

26.预防或治疗因病毒感染引起之疾病的方法, 该方法包括给患有这种疾病的患者治疗投用有效量的黄素或黄素衍生物, 或给有感染危险的患者预防投用有效量的黄素或黄素衍生物。

27.权利要求 26 中所述的方法, 其中给药量是每公斤患者体重至少约 1 至 10mg 或更多。

28.使用不知道有任何医药实用性的黄素或黄素衍生物作为抗病毒剂。

29.用于预防或治疗因病毒感染引起之疾病的黄素或黄素衍生物。

30.如权利要求 9 中所述的并如权利要求 1 - 8 中任何一项所限定的黄素或黄素衍生物。

31.用于治疗至少处于慢性感染阶段之哺乳动物对象的 HIV 感染的抗病毒剂, 该抗病毒剂具有细胞靶及可能也有病毒靶, 并且是黄素或黄素衍生物, 其于细胞内作用于受 HIV 慢性或急性感染之哺乳动物细胞中的细胞代谢, 以阻断或抵消病毒感染对病毒感染的无症状期及无症状后阶段之细胞的影响。

32.权利要求 31 中所述的抗病毒剂, 其为核黄素衍生物。

33.体外诊断测定方法, 该方法包括在以给有 HIV 感染的哺乳动



物患者投用黄素或黄素衍生物以治疗患者后，采集该患者的细胞，并对外部的并从患者体内分离的细胞样品进行试验，以确定病毒感染的活性和/或进程。